Tweede Kamer der Staten-Generaal 2

Vergaderjaar 2014–2015

Aanhangsel van de Handelingen

Vragen gesteld door de leden der Kamer, met de daarop door de regering gegeven antwoorden

1675

Vragen van de leden **Van Gerven** en **Leijten** (beiden SP) aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over *het uitblijven van onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van nieuwe antistollingsmiddelen* (ingezonden 9 maart 2015).

Antwoord van Minister **Schippers** (Volksgezondheid, Welzijn en Sport) (ontvangen 25 maart 2015).

Vraag 1
Wat is uw reactie op de uitzending van VPRO's Argos over onder andere het uitblijven van onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van de sinds ruim twee jaar vergoede Nieuwe Orale Anti Coagulantia (NOAC's) (antistollingsmedicijnen)?[1]

Antwoord 1
Ten eerste wil ik opmerken dat eerdere verwachtingen dat grote aantallen patiënten direct zouden worden overgezet op deze middelen niet zijn uitgekomen. Dit komt door de behoedzame introductie van de nieuwe middelen en het behoudend voorschrijven door artsen. Dit is iets waar u en andere Kamerleden destijds terecht aandacht voor vroegen. De behoedzame introductie van de NOAC's vond ik in de uitzending onderbelicht.
Het is niet zo dat het onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid uitgebleven is. De berichtgeving in de uitzending was hier naar mijn mening onduidelijk in. Het onderzoek is twee jaar geleden door ZonMw uitgezet en er is een pilot gestart. In goed overleg tussen ZonMw en de onderzoekers is afgesproken dat de methodologie eerst in een pilot getest zou worden. Dit is de afgelopen twee jaar gebeurd. De pilot toont echter aan dat de methodologie verbeterd kan worden. De hoofdonderzoekers inventariseren op dit moment of een studie met een verbeterde methodologie haalbaar is. De verbeterde methodologie is namelijk ook intensiever in de uitvoering.

Vraag 2 en 3
Herinnert u zich de uitspraak van de Gezondheidsraad uit 2012 dat de introductie van de NOAC's gepaard moet gaan met nader onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit van de middelen?[2]

[1] Zie uitzending VPRO's Argos «Antistollingsmiddelen blijven omstreden», d.d. 28 februari 2015
[2] http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/samenvatting__antistollingmiddelen_2012.pdf

ah-tk-20142015-1675
ISSN 0921 - 7398
's-Gravenhage 2015

Kunt u aangeven wat er sinds de introductie van de antistollingsmedicijnen Pradaxa en Xarelto twee jaar geleden, gedaan is aan onderzoek in Nederland met zijn bijzondere situatie van trombosediensten om de veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit van deze middelen aan te tonen?

Antwoord 2 en 3
Ja, dat herinner ik me en ik heb ZonMw ook in 2013 de opdracht gegeven om een studie uit te voeren. Bij mijn brief over de vergoeding van de NOAC's (Kamerstuk 29 477-207) heb ik ook al geschreven dat ZonMw samen met de voorschrijvers en het toenmalige CVZ (nu het Zorginstituut Nederland) heeft bekeken welke onderzoeksvraag moet worden beantwoord om de zorgvuldige introductie te ondersteunen. En dat het onderzoek pragmatisch aangepakt zou worden.
De pilot van het onderzoek door ZonMw is twee jaar geleden gestart en eind vorig jaar geëvalueerd. Naast de pilot zijn vanuit het GGG-programma van ZonMw twee studies gehonoreerd die een link hebben met NOAC's.
Daarnaast heeft Lareb een intensieve monitoring opgezet om actief de bijwerkingen van de NOAC's te monitoren. En vanuit de registratieautoriteiten zijn post-marketing studies opgelegd aan de firma's van de NOAC's om de werkzaamheid en bijwerkingen in de praktijk te volgen.
Ook internationaal zijn er vele publicaties en onderzoeken naar de NOAC's. Om een idee te geven, als er binnen de zoekmachine van PubMed (PubMed is een database met referenties van wetenschappelijke artikelen) een zoekactie wordt verricht met de trefwoorden safety en de drie NOAC's dan zijn er 1300 treffers. Het is een geneesmiddelengroep die zeer in de onderzoeksbelangstelling staat.

Vraag 4 en 5
Kunt u aangeven hoe de dure NOAC's scoren op het gebied van werkzaamheid en kosteneffectiviteit ten opzichte van de veel goedkopere antistollingsmiddelen van het type vitamine K-antagonist (VKA)?
Kunt u aangeven of de NOAC's inderdaad veiliger zijn dan vitamine K-antagonisten en er derhalve geen noodzaak is voor controle van de bloedspiegels?

Antwoord 4 en 5
De werkzaamheid van de NOACs ten opzichte van de VKA's is indertijd beoordeeld door Zorginstituut Nederland. Hierbij werd bijvoorbeeld bij dabigatran vastgesteld dat de verlaging van de kans op intracraniële bloedingen (populair gezegd: hersenbloedingen) een belangrijke reden is geweest om dabigatran (en in het verlengde daarvan de andere NOAC's) een farmacotherapeutische meerwaarde toe te kennen ten opzichte van de VKAs bij patiënten met atriumfibrilleren. Anderzijds is er een wat grotere kans op gastro-intestinale bloedingen gezien. De conclusie van het Zorginstituut was dat het voor de patiënt belangrijker is om de (mogelijk onomkeerbare) gevolgen van hersenbloedingen te vermijden dan de over het algemeen beter omkeerbare gevolgen van gastro-intestinale bloedingen. In grote lijnen laten gegevens die tot nu toe zijn verzameld in de dagelijkse internationale praktijk zien dat deze conclusies intact blijven.
De kosteneffectiviteit van de NOAC's is door het Zorginstituut beoordeeld bij de pakkettoelating. De kostenutiliteitsratio van dagibatran bij atriumfibrileren is toen bepaald op € 13.332 per QALY.[3]
Of de meting van bloedspiegels een zinvolle bijdrage gaat leveren aan de veiligheid van het gebruik van de NOAC's is een vraag waar de wetenschap nog geen definitief antwoord op heeft. Wel is bij voorschrijvers bekend welke categorieën patiënten extra risico lopen op het krijgen van hoge bloedspiegels, en zij handelen daar ook naar. Een eventuele lagere dosis bij dergelijke patiënten zou daarom mogelijk even effectief zijn als het routinematig meten van de bloedspiegel. Inmiddels worden ook vorderingen gemaakt in het ontwikkelen van en het werken met middelen waarmee de gevolgen van te hoge plasmaconcentraties kunnen worden bestreden. Ook op de langere

[3] http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1206-dabigatran-pradaxa/1206-dabigatran-pradaxa/dabigatran+%28Pradaxa%29.pdf

termijn mag dus verwacht worden dat het betrekkelijk gunstige veiligheidsprofiel van deze middelen zich in de praktijk zal bewijzen.

Vraag 6
Indien u vraag 4 en 5 ontkennend moet beantwoorden, kunt u dan aangeven waarom dit ruim twee jaar na dato nog altijd niet is onderzocht ondanks het uitdrukkelijke advies van de Gezondheidsraad en uw toezegging dat het zou gebeuren, sterker nog dat dit onderzoek reeds in gang was gezet (zomer 2013)?[4] [5]

Antwoord 6
Zoals ik in voorgaande antwoorden heb aangegeven, lopen er verschillende studies en monitors op het gebied van de NOAC's. En ook de pilot is gestart en afgerond. Het klopt dat we nu in de fase zitten dat ZonMw gaat beslissen hoe een verbeterde methodologie t.o.v. de pilot vorm gegeven kan worden. De multidisciplenaire werkgroep van onderzoekers doet hier een voorstel voor.

Vraag 7
Acht u het ook van het grootste belang dat de meerwaarde van NOAC's op het gebied van veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit aangetoond wordt, gelet op het feit dat de kwaliteit van trombosebehandeling in Nederland al hoog was en de enorme kosten die gemoeid zijn met het gebruik van NOAC's?

Antwoord 7
Er komt een studie naar een goede plaatsbepaling van de NOAC's in Nederland. De plaatsbepaling is, zoals altijd, afhankelijk van de werking, effectiviteit, bijwerkingen en kosteneffectiviteit. Maar ook zonder dit onderzoek kunnen de NOAC's ingezet worden bij die behandelingen. De therapeutische meerwaarde is immers vastgesteld. De gegevens die over de NOAC's in de praktijk bekend zijn geven geen aanleiding om nu andere conclusies te trekken.

Vraag 8
Wat zijn de meest actuele cijfers over ernstige bijwerkingen met ernstig letsel of de dood tot gevolg van zowel NOAC's als de VKA's? Waarom wordt er geen vergelijking gemaakt van de kans op bloedingen tussen de NOAC's en de VKA's, immers deze cijfers zijn bekend ofwel bij Lareb of bij de trombosediensten? Hoe verhouden die zich tot elkaar en wat is hierop uw visie?

Antwoord 8
Lareb heeft tot 13 maart 2015 in totaal 711 meldingen van vermoede bijwerkingen ontvangen waarbij de NOAC's dabigatran, rivaroxaban of apixaban gebruikt werd. Van deze meldingen waren er 429 ernstig. In totaal werd 45 maal een overlijden gemeld van een patiënt bij het gebruik van deze geneesmiddelen. Dit wil echter niet zeggen dat er ook daadwerkelijk een oorzakelijk verband is tussen het gebruik van het geneesmiddel en het overlijden van de patiënt.
Antistollingsmiddelen worden voorgeschreven om ernstige complicaties die op kunnen treden wanneer het bloed te snel stolt te voorkomen. Het optreden van bijwerkingen moet ook tegen deze achtergrond gezien worden. Daarom kunnen, zowel bij de oudere antistollingsmiddelen (VKA's) als de nieuwe middelen (NOAC')s, patiënten overlijden ten gevolge van een bloeding.
Een vergelijking tussen het aantal meldingen van bijwerkingen, zoals bloedingen, tussen de oudere en nieuwere antistollingsmiddelen, om de veiligheid te vergelijken, is wetenschappelijk niet verantwoord.
Allereerst omdat allerlei factoren het melden beïnvloeden, en het derhalve niet mogelijk is om incidentiecijfers te berekenen en dus te vergelijken op basis van het aantal meldingen. Daarnaast omdat voor de traditionele

[4] http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/samenvatting__antistollingmiddelen_2012.pdf
[5] http://www.rijksoverheid.nl/ministeries/vws/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2013/08/28/beantwoording-kamervragen-over-het-risico-op-bloedingen-bij-het-gebruik-van-nieuwe-bloedverdunners.html

antistollingsmedicatie de trombosediensten de complicaties in een apart register hebben bijgehouden. Deze zijn vaak niet ook nog bij Lareb gemeld. Het minder melden van complicaties op cumarines bij Lareb betekent dus niet dat deze veiliger zijn.
Ook vergelijking van dit complicatieregister met de meldingen bij Lareb is niet wetenschappelijk verantwoord. Dit register heeft een ander karkater dan een spontaan meldsysteem zoals dat van Lareb. Complicaties die samenhangen met het gebruik van de VKAs worden op een andere, niet vergelijkbare wijze bijgehouden door de trombosediensten. Het Lareb en vertegenwoordigers van de trombosediensten zijn met elkaar in overleg hoe de uitwisseling van de bijwerkingen van de antistollingsmiddelen verbeterd kan worden.

Vraag 9
Hoe oordeelt u over het feit dat professor M. Huisman van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) het (nog niet gestarte) onderzoek naar de NOAC's leidt terwijl hij onderzoeksgeld ontvangt van onder andere farmaciegigant Boehringer Ingelheim, fabrikant van Pradaxa?[6]

Antwoord 9
Ik heb hierover contact gehad met prof. Huisman. Het onderzoek wat u noemt is een afgerond onderzoek. Het was een contract tussen Boehringer Ingelheim en het LUMC. De gelden voor de studie zijn direct aan het LUMC overgemaakt. In dit onderzoek heeft prof. Huisman een op de nierfunctie getitreerde dosis van Pradaxa onderzocht. Momenteel lopen er geen studies van NOAC fabrikanten bij prof. Huisman.
Naar aanleiding van uw vraag heeft prof. Huisman ook aangegeven dat hij, ondermeer in 2012, advies werk heeft gedaan en als spreker heeft opgetreden voor Boehringer Ingelheim en als spreker heeft opgetreden voor de firma Bayer. Prof. Huisman heeft aangegeven dat deze gelden aan wetenschappelijk onderzoek (bijvoorbeeld aan promovendi en bezoeken van congressen) ten goede zijn gekomen.
Het is aan ZonMw om te beoordelen of een onderzoeker geschikt is om een onderzoek wetenschappelijk verantwoord uit te voeren. Daar meng ik mij niet in.
In recente Kamervragen (Kamerstuk 2015D09672[7]) ben ik uitgebreid ingegaan op de «Gedragscode Belangenverstrengeling ZonMw». Deze gedragscode hanteert ZonMw om te waarborgen dat het besluitvormingsproces over toekenning van onderzoek en onderzoeksgelden zorgvuldig verloopt.

Vraag 10
Getuigt het niet van groot onvermogen binnen cardiologische kringen dat ruim twee jaar na introductie er niet een valide observationeel onderzoek is gestart? Het monitoren en evalueren van de bijwerkingen van de NOAC's is toch niet zo ingewikkeld?[8]

Antwoord 10
Het onderzoek dat ik gevraagd heb is niet eenvoudig. Dat heeft de pilot ons geleerd.
Om u een indruk te geven, ga ik onderstaand wat uitgebreider in op wat er bij een onderzoek als dit komt kijken. Om een valide onderbouwing te geven voor de plaatsbepaling van de NOAC's ten opzichte van andere antistollingsbehandelingen, in Nederland, moet een representatief beeld worden gekregen op basis van o.a. gegevens over het gebruik, het type patiënt dat de middelen heeft gekregen (zoals leeftijd en ziektegeschiedenis), en bijwerkingen zoals bloeding of trombose. De pilot die is uitgevoerd door Prof. Huisman betreft een inventarisatie van deze observationele data in de vorm van declaratiedata. De gegevens bij Vektis betreffen alle verzekerden en kunnen daardoor een goed beeld schetsen. Deze data zijn in de pilot

[6] http://www.nvpc.nl/uploads/stand/NVPC121117DOC-MW-Orde_Leidraad+NOAC_pdf118.pdf en https://www.nvvc.nl/media/download/448/Huisman%20-%20NOACs%20in%20de%20dagelijkse%20praktijk.pdf

[7] http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2015/03/17/beantwoording-kamervragen-over-bericht-drankje-tegen-alzheimer-souvenaid-te-snel-op-de-markt.html

[8] http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/samenvatting__antistollingmiddelen_2012.pdf

geanalyseerd. Daarnaast is bekeken of op basis van bestaande cohorten de benodigde data kunnen worden verzameld. Uit de pilot blijkt dat een deel van de antwoorden rondom veiligheid en kosteneffectiviteit die nodig zijn voor de plaatsbepaling, op basis van deze data kunnen worden verkregen. Het goed in beeld brengen van het type patiënt dat een bepaald antistollingsmiddel heeft gekregen, blijkt onvoldoende specifiek uit de data te kunnen worden gehaald.

Vraag 11
Is deze vertraging te wijten aan de bestaande tegenstellingen tussen cardiologen en de bestaande (schijn van) belangenverstrengeling van cardiologen met NOAC-producenten?

Antwoord 11
Het ontwerpen en opstarten van het onderzoek wordt begeleid door de werkgroep van de Federatie van Medisch Specialisten waarin gemandateerde afgevaardigden van de diverse beroepsgroepen zitting hebben, waaronder de cardiologie maar ook de interne en neurologie. Het ontwerpen, starten en uitvoeren van dergelijk onderzoek vergt zorgvuldige afstemming om uitkomsten te generen die bruikbaar zijn voor de klinische praktijk.
Ik heb nu geen aanwijzingen dat het verloop van de pilot een gevolg is van uw suggestie dat dit te wijten is aan een tegenstelling tussen cardiologen en, zoals u het formuleert, schijn van belangenverstrengeling van cardiologen met NOAC-producenten.
Voor de zorgvuldigheid wil ik aangeven dat de hoofdonderzoeker geen cardioloog is. Hij is internist.

Vraag 12
Is het niet in het belang van de volksgezondheid dat een onafhankelijk onderzoeker, bijvoorbeeld een epidemioloog, dit onderzoek gaat leiden?

Antwoord 12
Om uiteindelijk gegevens te generen die van meerwaarde zijn voor de patiënt in de klinische praktijk wordt gewerkt met een onderzoekteam vanuit de betrokken disciplines (interne, cardiologie, huisarts, neurologie), en een epidemioloog. Aanvragen voor onderzoek worden via ZonMw door referenten getoetst op hun kwaliteit. De samenstelling van de onderzoeksgroep is onderdeel van deze toetsing. Deze toets zal onderdeel zijn van de besluitvorming over de studie met de verbeterde methodologie.

Vraag 13
Is het niet zo dat, als het onderzoek ook met de introductie van de NOAC's in 2013 was gestart, er nu al wellicht conclusies hadden kunnen worden getrokken met betrekking tot de bijzondere Nederlandse situatie?

Antwoord 13
Zoals al eerder aangeven, de pilot op basis van declaratiedata is wel gestart. Als de declaratiedata voldoende waren geweest om de vragen rondom de plaatsbepaling te onderbouwen dan was er in 2015 nog geen conclusie geweest. Dit omdat er nog maar een relatief beperkt aantal patiënten met NOAC's behandeld zijn en er zodoende een onvoldoende grote populatie kan worden bestudeerd om een valide conclusie te trekken. Ook wanneer een ander type studie was gekozen, had de tijd benodigd voor het opstarten van een dergelijke studie en de door de GR en de Leidraad geadviseerde voorzichtige introductie ertoe geleid dat in 2015 de onderzoekspopulatie onvoldoende groot was geweest voor conclusies.

Vraag 14
Wat gaat u doen om onafhankelijk onderzoek zo snel mogelijk van de grond te laten komen, temeer daar het gebruik van de NOAC's aan een snelle groei onderhevig is met alle onzekerheden van dien?

Antwoord 14
Zoals uit voorgaande beantwoording blijkt, kijk ik anders tegen die onzekerheden aan dan u. Ik heb aan ZonMw in 2013 de opdracht gegeven om de studie uit te laten voeren. Deze opdracht staat nog steeds. Ik vind het van belang dat

nu de resultaten van de pilot bekend zijn, de onderzoekers met draagvlak van het veld tot een verbeterde studiedesign komen. Dit heb ik ook tegen ZonMw gezegd. Het is nu aan ZonMw om te besluiten hoe de studie uitgevoerd kan worden.

Vraag 15 en 16
Heeft het College ter Beoordeling van Geneeesmiddelen (CBG) u inmiddels geïnformeerd over het onderzoek dat door de European Medicines Agency (EMA) gedaan is naar het door Boehringer Ingelheim in Amerika afkopen van rechtszaken die betrekking hadden op 500 sterfgevallen? Kunt u uw antwoord toelichten?[9]
Zijn de uitkomsten van dit onderzoek inmiddels bekend? Zo ja, kunt u die de Kamer doen toekomen? Zo nee, op wat voor termijn verwacht u de uitkomsten van dit onderzoek? Kunt u uw antwoord toelichten?

Antwoord 15 en 16
Het onderzoek van het Europees geneesmiddelenagentschap EMA richt zich, zoals ook vermeld in mijn antwoorden uit september 2014, alleen op de bevindingen uit het artikel verschenen in het British Medical Journal (BMJ Editorial. The trouble with dabigatran. 23 juli 2014; BMJ Analysis. Dabigatran bleeding and its regulators. 23 juli 2014). Dat onderzoek loopt nog. Er zijn aanvullende vragen gesteld aan de betrokken firma. De EMA zal de antwoorden zodra deze binnen zijn, beoordelen. Verwacht wordt dat dit nog enige op tijd op zich laat wachten.

Vraag 17
Is uw boodschap aan patiënten nog steeds dat ze rustig door kunnen gaan met het gebruiken van NOAC's terwijl zij niet weten dat ze deelnemen aan een therapeutisch experiment?

Antwoord 17
Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) laat mij weten de meest recente meldingen van Lareb te hebben bestudeerd. Het is begrijpelijk dat zowel de ernst als de aantallen tot verontruste reacties leiden. Maar het CBG zegt dat als deze gegevens wat meer precies en in hun context worden bekeken, het belangrijk is om vast te stellen:

- dat de aantallen, zelfs al wordt conservatief gerekend, in lijn zijn met wat we in de (vele) onderzoeken (trials) hebben gezien. Dus wat de Lareb data hier laten zien, is zoals verwacht.
- dat er mensen overlijden die deze middelen gebruiken, hoe tragisch ook, is ook zoals te verwachten is gelet op de leeftijd, ernst van de ziekte, co-morbiditeit, etc. van deze patiënten en is niet direct te herleiden tot de behandeling.

Samenvattend, alles wat we nu zien, ook de Lareb meldingen, past in het beeld van een afgewogen introductie van de NOACs, met een patroon van bijwerkingen (ernst en aantallen) dat is zoals verwacht.
Zoals ook uit bovenstaande blijkt, is er geen aanleiding om dit een therapeutisch experiment te noemen. Ik vind dat u met deze term gebruikers van deze middelen onterecht ongerust maakt. Verschillende overheidsinstanties zien de meerwaarde in van deze geneesmiddelen. Een multidisciplinaire werkgroep van behandelaren heeft in de Leidraad een verantwoorde introductie van de NOAC's beschreven. Het Geneesmiddelenbulletin geeft aan dat: «Artsen dienen, als zij dabigatran willen voorschrijven, nauwgezet de indicatie, de contra-indicaties alsmede de noodzaak van het voorschrijven van dit nieuwe middel te overwegen, en dit af te zetten tegen de bijwerkingen».[10]
De antistollingsmiddelen, zowel de NOAC's als de VKA's, zijn geneesmiddelen die altijd verantwoord ingezet en gebruikt moeten worden. Het is bekend dat hun bijwerkingen akelig kunnen zijn. Maar als de middelen verantwoord worden ingezet, dan wegen de baten op tegen de risico's.

---

[9] Aanhangsel Handelingen II, 2014–2015, nr. 136
[10] http://gebu.artsennet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/Bijwerkingen-van-dabigatran.htm